



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 197 53 598 C 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
C 12 M 1/34
G 01 N 1/28
B 01 L 3/00
G 02 B 21/34

⑰ Aktenzeichen: 197 53 598.4-41
⑱ Anmeldetag: 3. 12. 97
⑲ Offenlegungstag: -
⑳ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 1. 7. 99

①
DE 197 53 598 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑬ Patentinhaber:
Micronas Intermetall GmbH, 79108 Freiburg, DE

⑭ Vertreter:
Patent- und Rechtsanwaltssozietät Schmitt,
Maucher & Börjes-Pestalozza, 79102 Freiburg

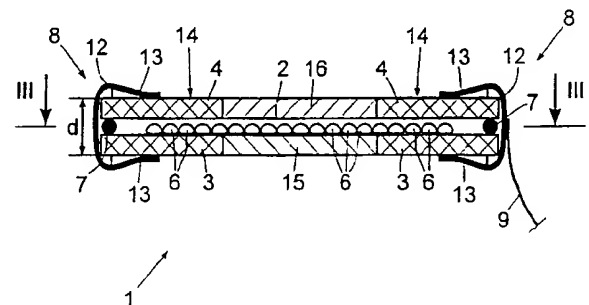
⑭ Erfinder:
Wolf, Bernhard, Prof. Dr., 79252 Stegen, DE; Sieben,
Ulrich, Dr., 79276 Reute, DE

⑮ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 44 17 079 A1
US 56 32 957
US 55 63 067
WO 96 32 467 A1

⑮ Vorrichtung zum Messen physiologischer Parameter

⑮ Eine Vorrichtung (1) zum Messen physiologischer Parameter hat Prüfkammer (2), die durch einen ersten Halbleiter-Chip (3) und einen zweiten Halbleiter-Chip (4) begrenzt ist, zwischen denen als Abstandshalter eine die Prüfkammer (2) umgrenzende Dichtung (7) angeordnet ist. Der erste Halbleiter-Chip (3) hat eine der Prüfkammer (2) zugewandte, Planarsensoren aufweisende aktive Seite, an der in einem Nährmedium befindliche biologische Zellen (6) adhären anlagerbar sind, um physiologische Parameter unmittelbar an den Zellen (6) zu messen. Der zweite Halbleiter-Chip (4) weist an einer aktiven, der Prüfkammer (2) zugewandten Seite wenigstens einen Zusatz-Sensor zum Messen globaler physiologischer Parameter auf. Die Halbleiter-Chips (3, 4) sind mittels einer diese außenseitig übergreifenden Halterung (8) in Dichtlage gehalten. Außerhalb der Prüfkammer (2) weisen die Halbleiter-Chips (3, 4) jeweils elektrische Anschlußkontakte auf, die mit Gegenkontakten der Halterung kontaktieren. Die Vorrichtung ist einfach und kostengünstig aufgebaut (Fig. 4).



DE 197 53 598 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Messen physiologischer Parameter, mit einer bis auf wenigstens eine Einlaßöffnung und zumindest eine Auslaßöffnung geschlossenen, durch Wandungen begrenzten Prüfkammer, wobei wenigstens eine Wandung der Prüfkammer als Halbleiter-Chip ausgebildet ist, der eine der Prüfkammer zugewandte Planarsensoren aufweisende aktive Seite hat, an der in einem Nährmedium befindliche biologische Zellen adhären anlagerbar sind, zur Messung physiologischer Parameter unmittelbar an den Zellen, und wobei einer dem Halbleiter-Chip gegenüberliegenden Wandung wenigstens ein Zusatz-Sensor zur Messung globaler physiologischer Parameter zugeordnet ist.

Eine solche Vorrichtung ist aus DE 44 17 079 A1 bereits bekannt. Sie weist eine Prüfkammer auf, in der tierische oder pflanzliche biologische Zellen in einem Nährmedium über einen längeren Zeitraum hinweg vital erhalten werden können. Dabei kann das Nährmedium durch die Ein- und Auslaßöffnungen der Prüfkammer beispielsweise mittels eines Fluid-Handlings erneuert werden. In der Prüfkammer sind die Zellen an der aktiven, die Planarsensoren aufweisenden Seite des Halbleiter-Chips adhären angelagert. Der Halbleiter-Chip kann dazu beispielsweise an seiner aktiven Seite eine Oberflächenstrukturierung aufweisen, deren Rauigkeit etwa der Rauigkeit der Zellen entspricht, so daß diese den Halbleiter-Chip als Nachbarn akzeptieren und sich besser an ihm anlagern. Die Planarsensoren ermöglichen eine nahezu durchgehend ebene Chip-Oberfläche, so daß sich die Zellen unmittelbar an den Planarsensoren anlagern können. Dadurch ist es möglich, mit den Planarsensoren unmittelbar an den Zellen physikalische, elektrische oder elektrochemische Zellparameter, wie beispielsweise Ionenkonzentrationen, Gasgehalte, Zellpotentiale oder Zelltemperaturen zu messen. Somit kann die Reaktion der Zellen auf veränderte physikalische oder chemische Bedingungen, wie beispielsweise in dem Nährmedium enthaltene toxische Substanzen, Pharmaka, Umweltgifte und dergleichen auf einfache Weise getestet werden. Die Zellen wirken dabei als biologischer Vorverstärker, der die Meßempfindlichkeit der Planarsensoren erhöht. Mittels der dem Halbleiter-Chip gegenüberliegenden Wandung zugeordneten Zusatz-Sensoren ist es außerdem möglich, globale physiologische Parameter in dem Nährmedium zu detektieren. Dadurch können zusätzliche Informationen über die Zellen gewonnen werden.

Obwohl sich die vorbekannte Vorrichtung in der Praxis bewährt hat, weist sie dennoch Nachteile auf. So ist sie noch vergleichsweise kompliziert aufgebaut. Die Vorrichtung ist deshalb relativ teuer, was deren Anwendungsmöglichkeiten einschränkt.

Es besteht deshalb die Aufgabe, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art zu schaffen, die einfach und kostengünstig aufgebaut ist.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht darin, daß die dem Halbleiter-Chip gegenüberliegende Wandung der Prüfkammer durch einen zweiten Halbleiter-Chip gebildet ist, der eine der Prüfkammer zugewandte, zumindest den Zusatzsensor aufweisende aktive Seite hat, daß als Abstandshalter zwischen den Halbleiter-Chips eine die Prüfkammer umgrenzende Dichtung angeordnet ist, daß die Halbleiter-Chips mittels einer diese außenseitig übergreifenden Halterung in Dichtlage gehalten sind und daß die Halbleiter-Chips außerhalb der Prüfkammer jeweils elektrische Anschlußkontakte aufweisen, die mit Gegenkontakten der Halterung kontaktieren.

Somit können sämtliche Sensoren der Vorrichtung in Halbleiter-Chips integriert sein, wobei die Halbleiter-Chips

gleichzeitig die Begrenzungswandungen der Prüfkammer bilden. In vorteilhafter Weise dient die zwischen den Halbleiter-Chips angeordnete Dichtung gleichzeitig auch als Abstandshalter, so daß zwischen den Halbleiter-Chips ein definiertes Kammervolumen gebildet ist, ohne daß in die Halbleiter-Chips Kavitäten aufweisen müssen. Die Halbleiter-Chips können somit als kostengünstige Planar-Chips ausgebildet sein. Vorteilhaft ist auch, daß der lichte Abstand zwischen den Halbleiter-Chips und somit die Höhe der Prüfkammer durch die Dicke der Dichtung definiert ist. Somit können Prüfkammern unterschiedlicher Höhe mit den gleichen Halbleiter-Chips realisiert werden, wobei jeweils nur die Abmessungen der Dichtung und gegebenenfalls die der Halterung entsprechend angepaßt werden müssen. Somit können auf einfache Weise eine Vielzahl von Testkammern unterschiedlicher Abmessungen bereitgestellt werden. Die an der Halterung vorgesehenen, mit den Anschlußkontakten der Halbleiter-Chips zusammenwirkenden Gegenkontakte ermöglichen auf einfache Weise eine elektrische Verbindung zwischen den die Prüfkammer begrenzenden Halbleiter-Chips und/oder den Halbleiter-Chips und einer externen Auswerteeinheit oder einer Stromversorgungseinheit. Insgesamt ergibt sich somit ein einfach aufgebauter und kostengünstig herstellbarer Biomonitor.

Vorteilhaft ist, wenn wenigstens ein die Einlaßöffnung aufweisender Einlaßkanal und/oder wenigstens ein die Auslaßöffnung aufweisender Auslaßkanal die Dichtung durchsetzt. Die Ein- und Auslaßkanäle der Prüfkammer sind also in der Dichtung angeordnet, so daß Wandungsdurchbrüche in den Halbleiter-Chips entfallen können.

Zweckmäßigerweise besteht die Dichtung aus einem elastischen Material und ist vorzugsweise als O-Ring ausgebildet. Als Ein- oder Auslaßkanal kann dann beispielsweise eine Hohlzylinder vorgesehen sein, welche die Dichtung durchsetzt. Die Vorrichtung ist dann besonders flexibel handhabbar.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß die Halterung zumindest eine Halteklammer oder eine Halteklammer mit wenigstens zwei Klemmteilen aufweist, die in Ausgangslage einen geringeren lichten Abstand haben, als die Gesamtdicke der zwischen den Klemmteilen einzuspannenden, durch die Dichtung voneinander beabstandeten Halbleiter-Chips, und daß die Klemmteile gegen eine Rückstellkraft voneinander bewegbar sind. Die Halterung kann dann mit Dichtungen unterschiedlicher Dicke kombiniert werden, wobei sich der lichte Abstand zwischen den Klemmteilen an die je nach Dicke der Dichtung unterschiedliche Gesamtdicke der zwischen den Klemmteilen einzuspannenden Teile anpaßt. Somit kann auf einfache Weise eine Vielzahl von Prüfkammern mit unterschiedlichen Kammerhöhen, das heißt mit unterschiedlichen Abständen zwischen den Halbleiter-Chips, bereitgestellt werden. Gegebenfalls kann die Kammerhöhe der Vorrichtung auch nachträglich durch Austauschen der Dichtung gegen eine dickere oder dünnere Dichtung verändert werden. So erfordern beispielsweise bestimmte experimentelle Techniken, wie die Bestimmung der metabolischen Aktivität von Zellen durch Messung des pH-Werts und der Sauerstoff-Konzentration, ein hohes Zellenzahl- zu Kammervolumen-Verhältnis beziehungsweise eine extrem geringe Kammerhöhe. Bei anderen Anwendungen kann dagegen eine größer Kammerhöhe vorteilhaft sein, beispielsweise um die durch eine Nährflüssigkeitsströmung auf die Zellen ausgeübten Strömungs-Scherkräfte zu reduzieren.

Zweckmäßig ist, wenn die Klemmteile als Klemmschenkel ausgebildet sind, die gegen die Rückstellkraft ihres Werkstoffs federnd elastisch voneinander wegverformbar sind. Die Halteklammer oder die Halteklammer ist dann be-

sonders einfach aufgebaut und kann beispielsweise als im Querschnitt U-förmige Klemme und/oder als Klemmleiste ausgebildet sein. Die Klemmschenkel können einstückig miteinander verbunden sein.

Besonders vorteilhaft ist, wenn die Gegenkontakte an dem Klemmteil befestigt sind. Die Rückstellkraft der Halteklemme oder Halteklammer kann dann sowohl zum Andrücken der Gegenkontakte an die Anschlußkontakte der Halbleiter-Chips, als auch zum Andrücken der Halbleiter-Chips an die dazwischen befindliche Dichtung genutzt werden. Gegebenenfalls kann an einem Klemmteil der Halterung ein Leitgummi vorgesehen sein, der den elektrischen Kontakt zu den an den Halbleiter-Chips befindlichen Anschlußkontakten herstellt.

Eine bevorzugte, besonders vorteilhafte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß der zum adhärenzen Anlagern der biologischen Zellen vorgesehene erste Halbleiter-Chip wenigstens ein Array mit mehreren, voneinander beabstandeten Planarsensoren aufweist. Die Vorrichtung ermöglicht dann eine orts aufgelöste Messung an einzelnen Zellen einer an der aktiven Seite des Halbleiter-Chips adhärenz angelagerten Zellkultur.

Vorteilhaft ist, wenn wenigstens ein Halbleiter-Chip zumindest eine Mikro-Pumpe aufweist, die wenigstens einen, mit einem Einlaßkanal oder einem Auslaßkanal der Prüfkammer verbundenen Pumpenanschluß hat. Mit der Mikropumpe kann dann beispielsweise das Nährmedium in der Prüfkammer umgefördert werden.

Zweckmäßigerweise weist wenigstens ein Halbleiter-Chip zum Temperieren der Prüfkammer an seiner der Prüfkammer abgewandten Außenseite eine in den Halbleiter-Chip integrierte oder an diesem befestigte Elektroheizung auf. Dieser kann beispielsweise an der aktiven Seite des Halbleiter-Chips ein Temperaturfühler sowie eine gegebenenfalls in den Halbleiter-Chip integrierte Regeleinrichtung zugeordnet sein, welche die Temperatur in der Prüfkammer auf einen vorgegebenen Wert, beispielsweise 37°C regelt. Die Elektroheizung kann beispielsweise ein auf die Rückseite des Halbleiter-Chips aufgedampfter Platin-Mänder sein.

Eine Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß die Vorrichtung zur Übertragung von Meßdaten an eine externe Auswerteeinrichtung einen Transponder aufweist. Die Meßdaten können dann drahtlos an die Auswerteeinrichtung übertragen werden, wodurch die Vorrichtung insbesondere an schwer zugänglichen oder hermetisch abgeschirmten Stellen besser verwendbar ist. Auch ist die Handhabung der Vorrichtung erleichtert.

Besonders vorteilhaft ist, wenn die beiden einander gegenüberliegend angeordneten Halbleiter-Chips identisch aufgebaut sind. Die Vorrichtung ist dann noch kostengünstiger herstellbar.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß der erste Halbleiter-Chip ein optisches Fenster aufweist, an dessen der Prüfkammer zugewandten Innenseite biologische Zellen adhärenz anlagerbar sind. Das Fenster schließt dann mit seiner der Prüfkammer zugewandten Innenseite vorzugsweise bündig an den die Planarsensoren aufweisenden aktiven Bereich des Halbleiter-Chips an, so daß sich eine an der aktiven Seite des Halbleiter-Chips angelagerte Zellkultur bis über das optische Fenster erstrecken kann. Dadurch ist es möglich, während der mittels der Sensoren durchgeführten Messungen die biologischen Zellen beispielsweise mit einem Mikroskop oder einer Kamera zu beobachten. Dadurch können zusätzliche Informationen über die Zellen gewonnen werden, die gegebenenfalls mit von den Sensoren gelieferten Meßwerten korreliert werden können. Durch das Fenster können die Zellen aber auch mit

Licht, beispielsweise mit Laserlicht bestrahlt werden, um diese zu stimulieren. Die Reaktion der Zellen kann dann gegebenenfalls mittels der Sensoren getestet werden. Selbstverständlich kann das Fenster aber auch für andere optische Untersuchungen, wie beispielsweise Spektralmessungen, verwendet werden. Wenn auch der zweite Halbleiter-Chip wenigstens ein optisches Fenster aufweist kann an das Fenster des einen Halbleiter-Chips eine Kondensorlinse und an das Fenster des anderen Halbleiter-Chips ein Objektiv herangeführt werden. Die Prüfkammer kann dann noch besser mikroskopiert werden.

Eine vorteilhafte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß an der aktiven Seite des ersten Halbleiter-Chips einen Wirkstoff produzierende Zellen adhärenz anlagerbar oder angelagert sind. So können beispielsweise Insulin produzierende Zellen an dem ersten Halbleiter-Chip angelagert sein. Die Vorrichtung kann dann beispielsweise in einem menschlichen oder tierischen Körper implantiert werden, um dort über einen längeren Zeitraum hinweg, Insulin zu produzieren. Dabei kann das Insulin gegebenenfalls mittels einer in die Vorrichtung integrierten Mikropumpe kontrolliert an den Körper abgegeben werden. In vorteilhafter Weise kann die Vitalität der Zellen und somit deren Fähigkeit Insulin zu produzieren mittels der Sensoren überwacht werden.

Nachfolgend sind Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnungen näher erläutert: Es zeigen zum Teil stärker schematisiert:

Fig. 1 eine Aufsicht auf die in Fig. 2 mit I markierte Längsmittlebene, welche den die Planarsensoren aufweisenden ersten Halbleiter-Chip sowie das in diesen eingesezte optische Fenster besonders gut erkennen läßt,

Fig. 2 einen Querschnitt durch die in Fig. 1 mit II bezeichnete Ebene, welche die seitlich durch den Dichtungsring sowie ober- und unterseitig jeweils durch Halbleiter-Chips begrenzte Meßkammer mit den darin befindlichen Zellen erkennen läßt,

Fig. 3 eine Darstellung ähnlich Fig. 1, wobei die Dichtung ein elastischer O-Ring ist, durch den Ein- und Auslaßkanäle bildende Hohlzylinder hindurchgesteckt sind,

Fig. 4 eine Ansicht auf die in Fig. 3 mit IV bezeichnete Querschnittsebene und

Fig. 5 einen Teilquerschnitt durch einen Halbleiter-Chip, an dessen aktiver Flachseite biologische Zellen adhärenz angelagert sind.

Eine im ganzen mit 1 bezeichnete Vorrichtung zum Messen physiologischer Parameter weist eine bis auf eine Einlaßöffnung und eine Auslaßöffnung für Nährmedium geschlossene Prüfkammer auf, die unterseitig durch einen ersten Halbleiter-Chip 3 und oberseitig durch einen zweiten Halbleiter-Chip 4 begrenzt ist. Der unterseitig angeordnete Halbleiter-Chip 3 weist an seiner der Prüfkammer 2 zugewandten aktiven Seite eine Vielzahl von Planarsensoren 5 auf, die in das Substrat des Halbleiter-Chips 3 integriert sind (Fig. 5). Der Halbleiter-Chip 3 weist an seiner aktiven Seite eine ebene Oberfläche auf.

Wie aus Fig. 2 und 4 besonders gut erkennbar ist, sind an der aktiven Seite des Halbleiter-Chips 3 in einem Nährmedium biologische Zellen 6 anlagerbar, wie beispielsweise Meeresalgen oder Fischkiemen. Der Halbleiter-Chip 3 weist dazu an seiner der Prüfkammer 2 zugewandten Flachseite eine Oberflächenstrukturierung auf, deren Rauigkeit etwa der Rauigkeit der anzulagernden Zellen entspricht, so daß diese den Halbleiter-Chip als Nachbarn akzeptieren. In Fig. 5 ist am Beispiel eines als Feldeffekttransistor ausgebildeten, in das Substrat des Halbleiter-Chips 3 integrierten Planarsensors 5 erkennbar, daß die Zellen 6 unmittelbar benachbart zu den Planarsensoren 5 angeordnet sind. Dabei beträgt

der Abstand zwischen den Zellen und den aktiven Bereichen der Planarsensoren typischerweise etwa 20 Nanometer. Dadurch ist es möglich, mittels der Planarsensoren 5 direkt an den einzelnen Zellen physiologische Parameter, wie beispielsweise Ionenkonzentrationen zu messen.

Auch der zweite Halbleiter-Chip 4 weist eine der Prüfkammer 2 zugewandte aktive Seite auf. Diese hat mehrere Zusatz-Sensoren, die ebenfalls als Planarsensoren ausgebildet sind. Mit den Zusatz-Sensoren können globale physiologische Parameter in einem in der Prüfkammer 2 enthaltenen Nährmedium gemessen werden.

Zwischen den Halbleiter-Chips 3, 4 ist als Abstandshalter eine Dichtung 7 angeordnet, die an beiden Halbleiter-Chips 3, 4 anliegt und die Prüfkammer 2 umgrenzt. Die Halbleiter-Chips 3, 4 und die dazwischen befindliche Dichtung 7 sind mittels einer die Halbleiter-Chips 3, 4 außenseitig übergreifenden Halterung 8 in Dichtlage gehalten.

Die Halbleiter-Chips 3, 4 weisen jeweils an ihrer der Prüfkammer 2 abgewandten Außenseite elektrische Anschlußkontakte auf, die mit Gegenkontakten der Halterung 9 kontaktieren. Zur elektrischen Verbindung der beiden Halbleiter-Chips 3, 4 weist die Halterung 8 mit Gegenkontakten verbundene Verbindungsleitungen auf, die in die Halterung integriert sind. Zur Stromversorgung der Halbleiter-Chips 3, 4 und zur Übertragung von Meß- und Steuerdaten hat die Halterung 8 einen Anschluß für ein externes mit Gegenkontakten der Halterung 8 verbundenes Anschlußkabel 9.

Insgesamt ergibt sich somit eine einfach aufgebaute und kostengünstig herstellbare Vorrichtung 1, mit der sowohl unmittelbar an den Zellen physiologische Parameter, als auch globale physiologische Parameter des Nährmediums registriert werden können.

Bei den in Fig. 1 und 2 gezeigten Ausführungsbeispielen ist die Dichtung 7 als Silikondichtung ausgebildet, die von einem Einlaßkanal 10 und einem Auslaßkanal 11 durchsetzt ist. An diesen kann beispielsweise ein Fluid-Handling zum Erneuern eines in der Prüfkammer 2 enthaltenen Nährmediums angeschlossen werden. Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 3 und 4 ist die Dichtung als elastischer O-Ring ausgebildet, der von zwei Hohladeln durchsetzt ist, welche die Ein- und Auslaßkanäle 10, 11 bilden. Die Vorrichtung 1 ist dann noch besser handhabbar, wobei die Hohladeln je nach Applikation unterschiedlich angeordnet sein können und/oder unterschiedliche Durchmesser aufweisen können.

Die Halterung 8 hat zwei im Querschnitt etwa U-förmige Halteklemmen 12, die jeweils zwei Klemmschenkel 13 aufweisen, die in Ausgangslage einen geringeren lichten Abstand haben, als die Gesamtdicke d der zwischen den Klemmschenkel 13 einzuspannenden, durch die Dichtung 7 voneinander beabstandeten Halbleiter-Chips 3, 4. Aus der Ausgangslage sind die Klemmschenkel 13 gegen die Rückstellkraft ihres Werkstoffs voneinander wegbewegbar. Dadurch können die Halterung 8 und die Halbleiter-Chips 3, 4 mit Dichtungen 7 unterschiedlicher Dicke kombiniert werden. Somit können je nach Meßaufgabe auf einfache Weise unterschiedliche lichte Abstände zwischen den Halbleiter-Chips 3, 4 eingestellt werden, ohne daß dazu Modifikationen an den Halbleiter-Chips 3, 4 oder der Halterung 8 erforderlich sind. Als Dichtungen können beispielsweise O-Ringe vorgesehen sein, die in unterschiedlichsten Abmessungen im Handel verfügbar sind.

Die Gegenkontakte sind innenseitig an den Klemmschenkeln 13 befestigt und liegen in Klemmstellung der Klemmschenkel 13 an den Anschlußkontakten an, die an den einander abgewandten äußeren Flachseiten der Halbleiter-Chips 3, 4 angeordnet und mit Durchkontaktierungen mit den Planarsensoren 5 beziehungsweise den Zusatz-Sensoren verbunden sind. Die Klemmkraft der Halterung 8 drückt somit

sowohl die Gegenkontakte an die Anschlußkontakte, als auch die Halbleiter-Chips 3, 4 an die Dichtung 7 an.

Wie aus Fig. 1 und 3 erkennbar ist, weist der zum adhären Anlagern der biologischen Zellen 6 vorgesehene erste Halbleiter-Chip 3 ein Array mit einer Vielzahl voneinander beabstandeter Planarsensoren 5 auf. Zum Messen unterschiedlicher physiologischer Parameter weist das Array jeweils mehrere unterschiedliche Planarsensoren 5 auf. Die Vorrichtung 1 ermöglicht dadurch eine orts aufgelöste Messung an den biologischen Zellen 6, wobei mehrere unterschiedliche Parameter gleichzeitig registriert werden können.

Wie aus Fig. 1 erkennbar ist, hat der erste Halbleiter-Chip 3, benachbart zu seinem die Planarsensoren 5 aufweisenden aktiven Bereich ein optisches Fenster 15, das in eine Lochung in dem Substrat des Halbleiter-Chips 3 eingesetzt ist. Die der Prüfkammer 2 zugewandte Innenseite des Fensters 15 bildet mit der aktiven Innenseite des Halbleiter-Chips 3 eine Ebene, an der biologische Zellen 6 adhären anlagerbar sind. In Fig. 2 und 4 ist deutlich zu erkennen, daß eine an dem Halbleiter-Chip 3 angelagerte Zellkultur sowohl an dem aktiven Bereich des Halbleiter-Chips 3, als auch an dem Fenster 15 angelagert ist. Auch der zweite Halbleiter-Chip 4 weist ein optisches Fenster 16 auf. Mittels der Fenster 15, 16 können in der Prüfkammer 2 befindliche Zellen mikroskopiert werden, indem beispielsweise an eines der Fenster 15, 16 ein Objektiv und an das andere Fenster 16, 15 eine Kondensorlinse herangeführt wird.

Insgesamt ergibt sich somit eine Vorrichtung 1 zum Messen physiologischer Parameter, die eine Prüfkammer 2 hat, die durch einen ersten Halbleiter-Chip 3 und einen zweiten Halbleiter-Chip 4 begrenzt ist, zwischen denen als Abstandshalter eine die Prüfkammer 2 umgrenzende Dichtung 7 angeordnet ist. Der erste Halbleiter-Chip 3 hat eine der Prüfkammer 2 zugewandte, Planarsensoren aufweisende aktive Seite, an der in einem Nährmedium befindliche biologische Zellen 6 adhären anlagerbar sind, um physiologische Parameter unmittelbar an den Zellen 6 zu messen. Der zweite Halbleiter-Chip 4 weist an einer aktiven, der Prüfkammer 2 zugewandten Seite wenigstens einen Zusatz-Sensor zum messen globaler physiologischer Parameter auf. Die Halbleiter-Chips 3, 4 sind mittels einer diese außenseitig übergreifenden Halterung 8 in Dichtlage gehalten. Außerhalb der Prüfkammer 2 weisen die Halbleiter-Chips 3, 4 jeweils elektrische Anschlußkontakte auf, die mit Gegenkontakten der Halterung kontaktieren. Die Vorrichtung ist einfach und kostengünstig aufgebaut.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Messen physiologischer Parameter, mit einer bis auf wenigstens eine Einlaßöffnung und zumindest eine Auslaßöffnung geschlossenen, durch Wandungen begrenzten Prüfkammer (2), wobei wenigstens eine Wandung der Prüfkammer (2) als Halbleiter-Chip (3) ausgebildet ist, der eine der Prüfkammer (2) zugewandte, Planarsensoren (5) aufweisende aktive Seite hat, an der in einem Nährmedium befindliche biologische Zellen (6) adhären anlagerbar sind, zur Messung physiologischer Parameter unmittelbar an den Zellen (6), und wobei einer dem Halbleiter-Chip (3) gegenüberliegenden Wandung wenigstens ein Zusatz-Sensor zur Messung physiologischer Parameter zugeordnet ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß die dem Halbleiter-Chip (3) gegenüberliegende Wandung der Prüfkammer (2) durch einen zweiten Halbleiter-Chip (4) gebildet ist, der an seiner aktiven, der Prüfkammer (2) zugewandten Seite den zumindest einen Zusatz-

Sensor aufweist, daß als Abstandshalter zwischen den Halbleiter-Chips (3, 4) eine die Prüfkammer (2) umgrenzende Dichtung (7) angeordnet ist, daß die Halbleiter-Chips (3, 4) mittels einer diese außenseitig übergreifenden Halterung (8) in Dichtlage gehalten sind und daß die Halbleiter-Chips (3, 4) außerhalb der Prüfkammer (2) jeweils elektrische Anschlußkontakte aufweisen, die mit Gegenkontakten der Halterung (8) kontaktieren.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein die Einlaßöffnung aufweisender Einlaßkanal (10) und/oder wenigstens ein die Auslaßöffnung aufweisender Auslaßkanal (11) die Dichtung (7) durchsetzt.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Dichtung (7) aus elastischem Material besteht und vorzugsweise ein O-Ring ist.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Halterung (8) zumindest eine Halteklammer (12) oder eine Halteklammer mit wenigstens zwei Klemnteilen aufweist, die in Ausgangslage einen geringeren lichten Abstand haben, als die Gesamtdicke (d) der zwischen den Klemnteilen einzuspannenden, durch die Dichtung (7) voneinander beabstandeten Halbleiter-Chips (3, 4), und daß die Klemnteile gegen eine Rückstellkraft voneinander wegbewegbar sind.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Klemnteile als Klemmschenkel (13) ausgebildet sind, die gegen die Rückstellkraft ihres Werkstoffs federnd elastisch voneinander wegverformbar sind.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Gegenkontakte an dem Klemnteil befestigt sind.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der zum adhärennten Anlagern der biologischen Zellen vorgesehene erste Halbleiter-Chip (3) wenigstens ein Array mit mehreren, voneinander beabstandeten Planarsensoren (5) aufweist.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Halbleiter-Chip (3, 4) zumindest eine Mikropumpe aufweist, die wenigstens einen, mit einem Einlaßkanal (10) oder einem Auslaßkanal (11) der Prüfkammer (2) verbundenen Pumpenanschluß hat.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Halbleiter-Chip (3, 4) zum Temperieren der Prüfkammer (2) an seiner der Prüfkammer (2) abgewandten Außenseite eine in den Halbleiter-Chip (3, 4) integrierte oder an diesem befestigte Elektroheizung aufweist.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Übertragung von Meßdaten an eine externe Auswerteinrichtung einen Transponder aufweist.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden einander gegenüberliegend angeordneten Halbleiter-Chips (3, 4) 60 identisch aufgebaut sind.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Halbleiter-Chip (3) ein optisches Fenster (15) aufweist, an dessen der Prüfkammer (2) zugewandter Innenseite biologische Zellen (6) adhären anlagerbar sind.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Halbleiter-

Chip (4) wenigstens ein optisches Fenster (16) aufweist.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Stromversorgung einen elektrischen Energiespeicher und/oder eine Solarzelle und/oder außenseitig angeordnete Elektroden zur galvanischen Stromerzeugung aufweist.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß an der aktiven Seite des ersten Halbleiter-Chips (3) einen Wirkstoff produzierende biologische Zellen (6) adhären anlagerbar oder angelagert sind.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

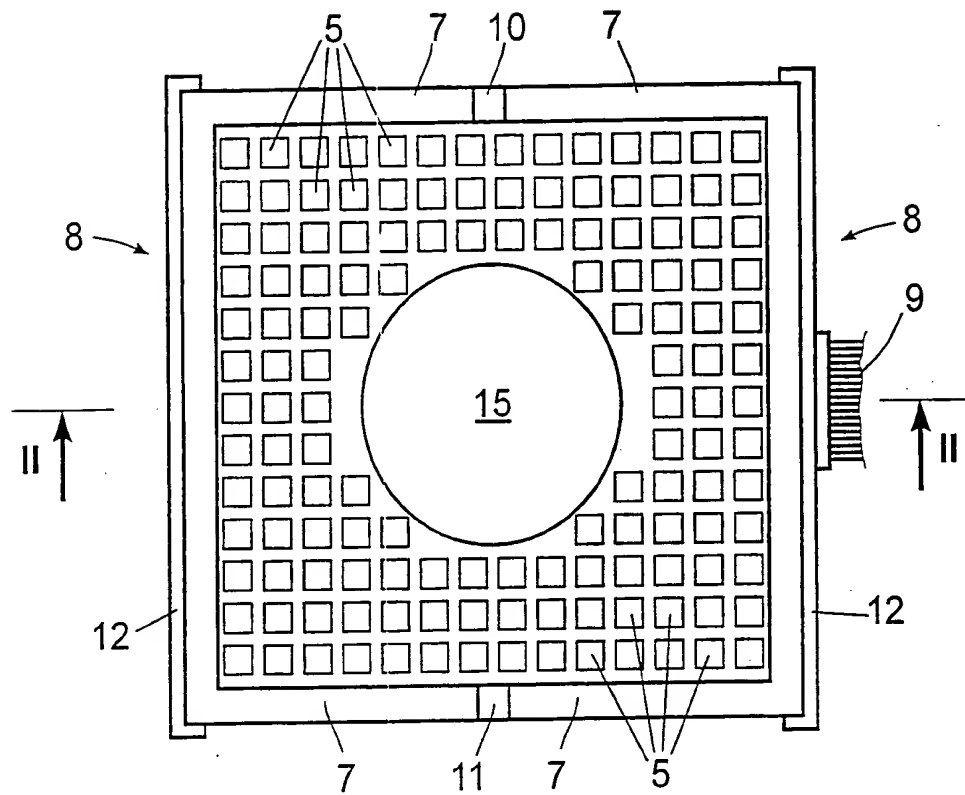


Fig. 1

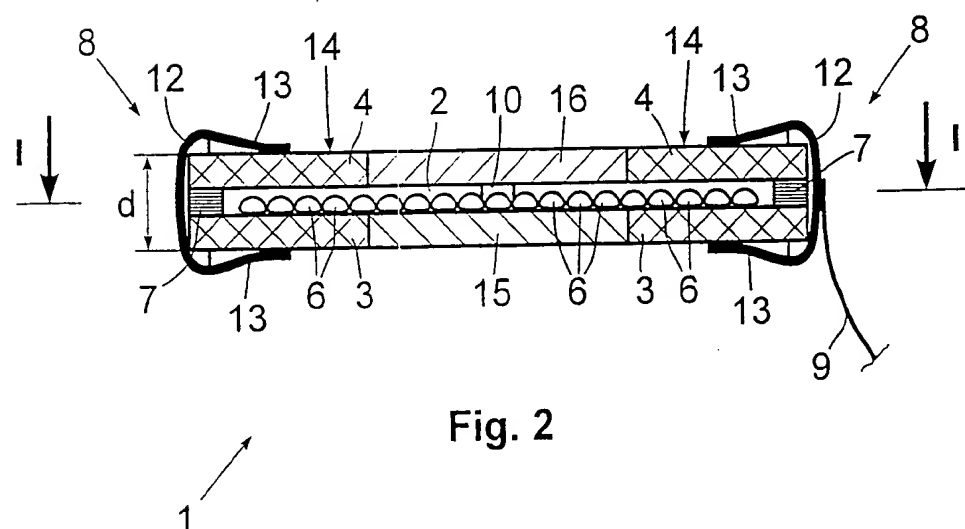


Fig. 2

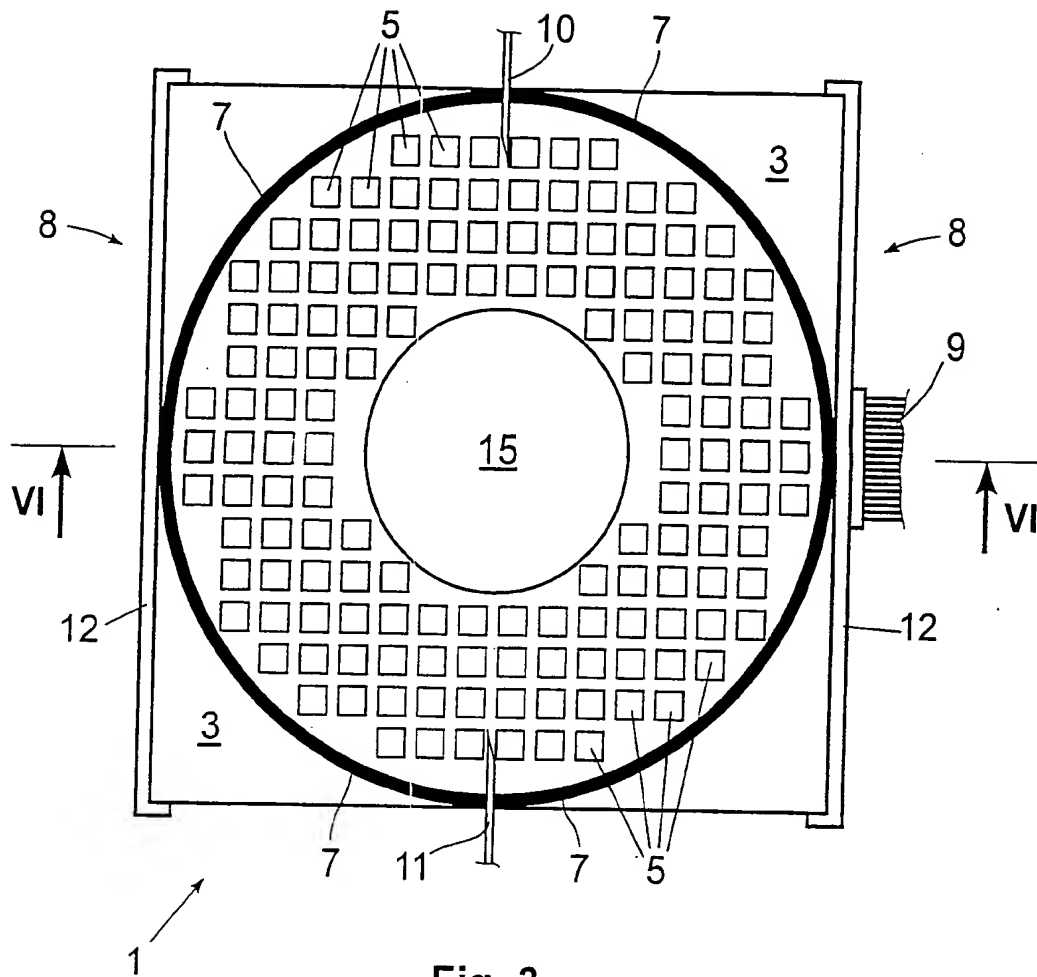


Fig. 3

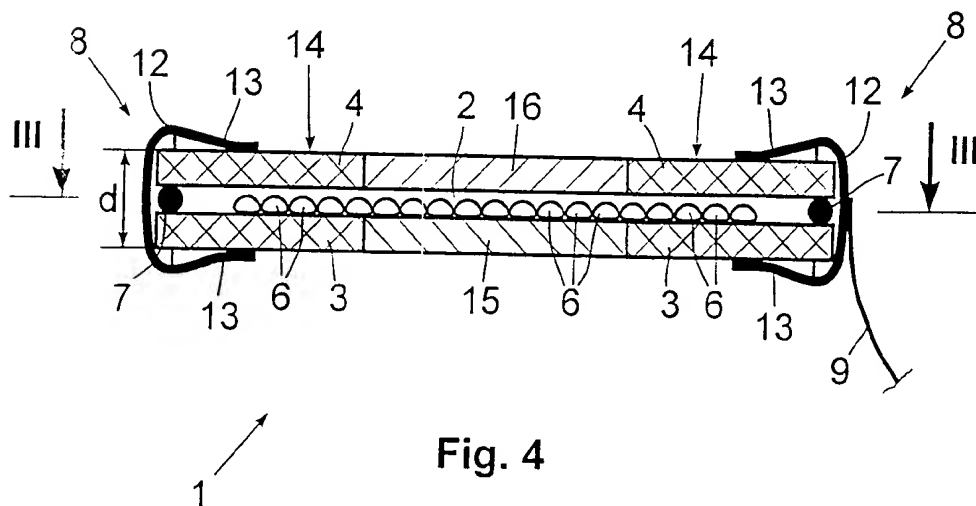


Fig. 4

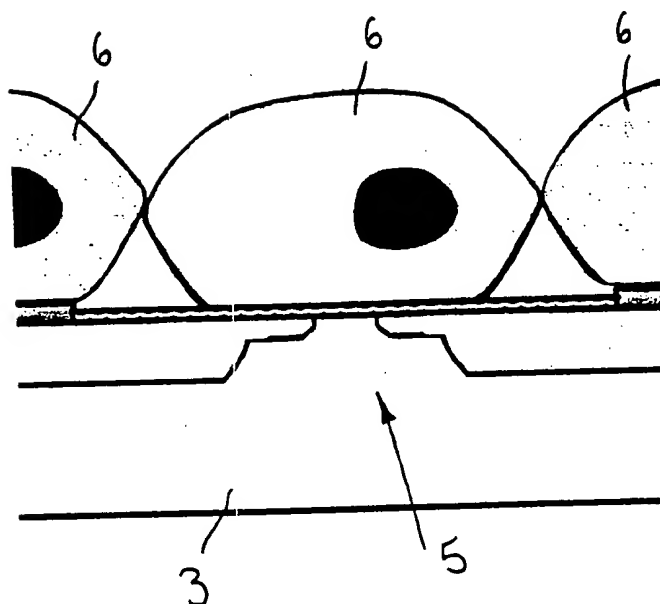


Fig. 5